原 著

閉塞性黄疸時における上部消化管出血の臨床的実験的検討

神戸大学医学部第 1 外科（主任：斉藤洋一教授）

高 田 孝 好 裏 川 公 章 内 藤 伸 三
松 永 雄 一 河 合 澄 夫 高 瀬 信 明
中 山 康 夫 香 川 修 司 長 畑 洋 司
林 民 樹 斎 藤 洋 一

CLINICAL AND EXPERIMENTAL STUDIES ON UPPER GASTROINTESTINAL HEMORRHAGE IN THE OBSTRUCTIVE JAUNDICE

Takayoshi TAKADA, Tomoaki URAKAWA, Shinzo NAITOH,
Yuichi MATUNAGA, Sumio KAWAI, Nobuaki TAKASE,
Yasuo NAKAYAMA, Shuzi KAGAWA, Tamiki HAYASHI,
Yoshi NAGAHATA and Yoici SAITOH

The 1st Department of Surgery, Kobe University School of Medicine.

著者らはビリルビン 2mg/dl 以上の閉黄患者255例を対象として消化管出血を合併した27例（11%）についてその臨床病態を分析し、また若干の実験成績とともに閉塞時の消化管出血の成因、治療について検討した。消化管出血27例中24例（89%）はビリルビン10mg/dl 以上の高度黄疸症例であった。また原因と思われる stressor を重複算出にて分析すると、手術侵襲や胆管炎、重症肺合併症などの感染症が主たる原因と考えられた。潰瘍発生部位は胃体部から噴門部にかけて小弯側中心に発生し、UL I ~ UL II の浅い潰瘍が多発する傾向にあった。閉黄時の急性潰瘍発生機序について総胆管結紮ラットに水浸拘束ストレスを負荷し検討した。結紮2週群ではストレス負荷後に胃壁血流量が無処置群、1週群に比較して著明に減少し、また潰瘍指数も高値を示した。閉黄時には急性潰瘍発生準備状態にあると考えられ、このため閉黄患者の術後には積極的に cimetidine などの予防的投与を行ない消化管出血の発生に細心の注意をはらう必要がある。教室では過去3年間に閉黄時の消化管出血7例に cimetidine を投与し5例（71%）の止血を得た。やむを得ず手術を施行する時は、出血巣を含む広範囲胃切除術に cimetidine の併用が好ましい方法と考える。

索引用語：閉塞性黄疸，消化管出血，迷切術，cimetidine

I. はじめに

閉塞性黄疸時（以下閉黄）の上部消化管出血は、手術侵襲、胆道感染、重症肺合併症などを契機として発症し易く、その予後は極めて不良である。閉黄時の急性潰瘍発生は黄疸による代謝異常、各臓器機能低下など不利な条件が種々に重っており、また原疾患の大半が悪性腫瘍であるなど一般のストレス潰瘍発生よりさらに複雑なことが多く、その対策は困難である。

今回、著者らは過去13年間に教室で取扱ったビリル

ビン 2mg/dl 以上の閉黄患者255例のうち、上部消化管出血を認めた27例について臨床病態を分析し、さらに私達が行った実験成績とともに、閉黄時の消化管出血の成因、治療について若干検討を加えた。

II. 臨床例の検討

1970年より1982年12月までに教室で経験したビリルビン 2mg/dl 以上の閉黄患者は255例で、そのうち悪性疾患に起因する悪性黄疸群は（以下悪性群）166例（肝癌30例、膵癌64例、胆嚢癌17例、胆管癌38例、乳頭部

癌17例), 良性疾患に起因する良性黄疸群は(以下良性群) 89例(胆嚢内結石 9 例, 総胆管結石55例, 肝内結石13例, その他12例)であった。

1) 疾患別分類, 性別および年齢分布

原疾患別の消化管出血発生頻度は悪性群20例(肝癌 5 例, 肺癌10例, 胆嚢癌 2 例, 胆管癌 1 例, 乳頭部癌 2 例) 12%, 良性群が 7 例(全例総胆管結石) 8%と悪性群に高頻度に消化管出血を認めた(表 1)。ここでとりあげた消化管出血は内視鏡で胃または十二指腸から明らかな出血を認めた症例と, 吐血あるいは胃管挿入時に排液がコーヒー残渣様などの出血記載の確かな症例のみを選んだ。今回検討した症例の出血程度は, 全く輸血を必要としないものから, 1日400ml以上の輸血を要した症例もすべて含んでいる。

これら27例の性別と年齢分布は悪性群で男性13人(平均年齢60歳), 女性 7 人(平均年齢63歳), 良性群で男性 4 人(平均年齢61歳), 女性 3 人(平均年齢55歳)であった(表 2)。

2) 黄疸の程度による分類

黄疸の程度は黄疸発症から手術前後の全経過を通しての最高ビリルビン値とした。またビリルビン $2 \leq < 10$ を中等度, $10 \leq$ を高度として分類した。

表 1 閉塞性黄疸255例の疾患別分類と消化管出血頻度

悪性黄疸群			良性黄疸群		
疾患名	症例数	消化管出血例 (%)	疾患名	症例数	消化管出血例 (%)
肝 癌	30	5(17)	胆嚢内結石	9	0
肺 癌	64	10(16)	総胆管結石	55	7(13)
胆 嚢 癌	17	2(12)	肝内結石	13	0
胆 管 癌	38	1(3)	そ の 他	12	0
乳頭部癌	17	2(12)			
合 計	166	20(12)	合 計	89	7(8)

表 2 消化管出血27例の性別, 年齢分布

年齢分布	悪性群		良性群	
	男 性	女 性	男 性	女 性
70～79歳	2	1	2	
60～69歳	5	4	1	2
50～59歳	4	2		
40～49歳	2			
30～39歳			1	1
合 計	13	7	4	3
平均年齢	60	63	61	55

黄疸の程度と消化管出血発生頻度について検討すると, 悪性群では中等度黄疸50例, 高度黄疸116例あり, 良性群では中等度黄疸53例, 高度黄疸36例であった。このうち消化管出血をきたした症例は悪性群において20例中17例が, また良性群では全例10mg以上の高度黄疸例であった。両群あわせると27例中24例(89%)と, 消化管出血は高度黄疸例に高頻度に認められた(表 3)。

3) 消化管出血の原因と黄疸持続期間

閉黄時の消化管出血の原因は手術侵襲や胆管炎, 肺炎などの感染症を引き金とし発生する場合が多く, そのため単独因子だけでその原因を決定することは困難であり, 著者らはこのために重複算出で消化管出血27例の stressor を分析した(表 4)。

手術侵襲が原因と考えられた出血例は悪性群16例, 良性群 5 例と一番多く, 胆管炎を引き金とした症例は悪性群 5 例, 良性群 5 例と手術侵襲について多く認められた。胆管炎を stressor とした良性群 5 例中 2 例は術前にすでに消化管出血を認めたが, 術前の保存的治療によって止血し得た。他の 3 例は手術前後に胆管炎を併発し手術侵襲と胆管炎が消化管出血の stressor と考えられた。その他の stressor としては胆汁性腹膜炎 2 例, 重症肺合併症 3 例, 敗血症 1 例, 腎障害 1 例

表 3 血清ビリルビン値と消化管出血発作頻度

	悪性群		良性群		総数
	中等度 ($2 \leq < 10$)	高 度 ($10 \leq$)	中等度 ($2 \leq < 10$)	高 度 ($10 \leq$)	
総ビリルビン (mg/dl)					
症 例 数	50	116	53	36	255
消化管出血例	3	17	0	7	27
%	6	15	0	19	11

表 4 消化管出血27例の stressor の分析(重複算出)

	悪性群	良性群	合 計
手 術 侵 襲	16	5	21
胆 管 炎	5	5	10
胆汁性腹膜炎	2		2
重症肺合併症	3		3
敗 血 症	1		1
腎 障 害	1		1

であった。

次に消化管出血27例中術後出血を認めた25例について黄疸持続期間で検討した。黄疸持続期間は発黄より何らかの減黄術または手術施行までとした。25例中22例(88%)は2週間以上の黄疸持続症例(悪性群18例, 良性群4例)でその黄疸持続期間の平均は悪性群43日, 良性群25日と悪性群の方が長期であった(表5)。一般的に悪性群では確定診断, 手術施行までの諸検査に良性群より多くの時間を必要とするため黄疸持続期間は悪性群の方が良性群より長くなるものと思われる。

4) 消化管出血の時期

手術操作後に発生した消化管出血は25例ありその発症時期を検討した。

消化管出血の時期は術後1週間以内が25例中15例(悪性群12例, 良性群3例), 1週～2週で25例中4例(悪性群2例, 良性群2例), 2週以降が6例と過半数の症例で1週間以内に発症していた(表6)。

5) 胃液検査

著者らは消化管出血27例中術前胃液検査を施行し得た症例はわずか5例のみで, その平均BAOは 2.3 ± 1.9 , MAOは 6.2 ± 3.9 であった。また非出血例の胃液検査施行症例は11例ありその平均BAOは 2.5 ± 1.9 , MAOは 8.0 ± 4.0 で, 出血例, 非出血例ともに低酸であった(表7)。

6) 潰瘍発生部位

剖検例, 切除標本や内視鏡により出血源の確認出来た症例は17例あり, UL I～UL IIの比較的浅い潰瘍病変が胃十二指腸に多発する傾向にあった。また剖検4

表7 胃液検査(出血5例と非出血11例)

例, 切除標本2例の潰瘍分布は大部分の症例で胃体部から噴門部にかけて, 小弯側中心に発生し通常の慢性潰瘍の好発部位と異っていた。これら潰瘍のうち穿孔例はなく, 血管露出例は1例に認めた(表8)(図1)。

7) 治療成績

27例の消化管出血に対して手術施行例は良性群2例のみであった。1例は総胆管遺残結石で胆管炎を併発し術前より十二指腸潰瘍から出血を認め頻回に輸血を行った。この症例は長与ら¹⁾のいう広義のストレス潰瘍とも考えられ, 術後出血予防のために総胆管切石術と同時に広範囲胃切除術を行なった。教室では従来, 十二指腸潰瘍に対しては主として選迷切十幽門洞切除術を施行しているが, この症例は70歳という高齢者であるために選迷切後の残胃の緊張低下による胃内容停滞を懸念し, 術後早期より食物摂取を可能な状態にす

表5 消化管出血25例の黄疸持続期間

	～2w	2w～	平均日数
悪性群	2	18	43日
良性群	1	4	25日

表6 術後消化管出血25例の発症時期

発症時期	～1w	～2w	～3w	3w～
悪性群	12	2	1	5
良性群	3	2	0	0
合計	15	4	1	5

表8 確認し得た17例の潰瘍発生部位

	単発	多発
胃潰瘍	5	3
胃十二指腸潰瘍		1
十二指腸潰瘍	3	2
胃びらん		9
合計	8	15

図1 剖検4例，切除2例に認められた急性潰瘍分布

表9 治療成績

	悪性群	良性群
手術施行例 (死亡例)	0 (0)	2 (0)
保存的治療例 (死亡例)	20 (14)	5 (1)

る方が良くと考え広範囲胃切除術を行なった。手術をした他の1例は胆嚢内総胆管結石の症例で術後6日目より吐下血を認め、内視鏡所見では胃内に多発性びらんが観察された。

この症例に対してはまず保存的に治療したが大量出血(輸血3,600ml)が続いたために幹迷切+胃亜全摘術(出血巣を含む)を施行して救命し得た。良性群の手術非施行5例のうち4例は止血剤、胃冷却、cimetidineなどの保存的治療にて軽快し他の1例は総胆管結石の症例で術後6日目に吐下血を生じ、化膿性胆管炎を合併し死亡した。

悪性群では胆管炎、重症肺合併症などを併発し、全身状態が極度に不良となり、また高度な悪液質を認める症例が大部分であり全例保存的治療に終始した。このうち6例は止血し得たが残り14例は消化管出血を引き金として死亡した(表9)。

以上臨床成績をまとめると閉塞性黄疸時の消化管出血は悪性群で20例中17例、良性群では7例全例が高度黄疸例であった。また原因として手術侵襲が一番多く考えられ、出血時期は術後1週間以内の早期に過半数の症例で出血していた。

III. 実験的検討

著者らは閉塞性黄疸下におけるストレス侵襲の胃病変発生におよぼす影響をみるために、総胆管結紮ラットに高木一岡部ら²⁾の水浸拘束ストレスを負荷して黄疸病態下でのストレス侵襲時の急性胃病変発生機序につ

いて負荷1～3時間後の潰瘍指数、胃内pH、胃壁血流量を測定し検討を加えた。

1) 実験方法

実験は体重200g前後のWistar系雄性ラットを用い総胆管二重結紮切離し閉塞モデルを作成した。正常ラットを対照として総胆管結紮切離後1週、2週群にそれぞれ水浸拘束ストレスを負荷した。

2) 実験成績

i) 潰瘍指数(図2)

無処置群では水浸拘束負荷3時間後の潰瘍指数は 1.5 ± 0.6 となった。1週群では負荷2時間後 2.1 ± 0.5 であったが、2週群では負荷1時間後に 2.2 ± 0.6 と結紮1週群と同程度の潰瘍発生を認め負荷3時間後にはさらに 3.8 ± 0.8 と高値となり無処置群、1週群に比較

図2 潰瘍指数(総胆管結紮+水浸拘束)

図3 胃内pHの変化(総胆管結紮+水浸拘束)

図4 胃壁血流量の変化 (総胆管結紮+水浸拘束)

して早期より著明な潰瘍形成を認めた。

ii) 胃内 pH (図3)

無処置群、1週群の胃内 pH は負荷早期より過酸を呈し負荷2時間後 2.5 ± 0.6 、 2.2 ± 0.6 となりそれぞれの負荷前値 4.2 ± 0.8 、 3.6 ± 0.7 に比較して過酸を呈した ($P < 0.05$)。また2週群の胃内 pH も負荷後過酸になり他の2群とほぼ同様の傾向で明らかな差を認めなかった。

iii) 胃壁血流量 (図4)

無処置群の胃壁血流量は水浸拘束負荷1時間後 $1.78 \pm 0.21 \text{ ml/min/g}$ となり、負荷前値 $2.51 \pm 0.18 \text{ ml/min/g}$ に比較して著明に減少した ($P < 0.01$)。また1週群、2週群の胃壁血流量は負荷1時間後 $1.47 \pm 0.21 \text{ ml/min/g}$ 、 $1.24 \pm 0.24 \text{ ml/min/g}$ となりそれぞれの負荷前値 $2.38 \pm 0.24 \text{ ml/min/g}$ 、 $2.29 \pm 0.22 \text{ ml/min/g}$ に比較して著明に減少した ($P < 0.005$)。各群の水浸拘束負荷1時間後の胃壁血流量を負荷前値に対する減少率で検討すると無処置群29%減、1週群38%減であるのに対し2週群では46%減と最も著明な減少率を示した。

以上の実験成績より、胃粘膜攻撃因子としての胃内 pH は各群とも水浸拘束負荷後に著明な過酸傾向を示したが、胃粘膜防御因子としての胃壁血流量は水浸拘束負荷早期より減少し、特に2週群では著明であった。一方潰瘍指数は無処置群、1週群に比較して2週群に水浸拘束負荷後他の群より早期に著明な潰瘍形成を認めたことから、閉黄時の急性潰瘍発生には胃壁血流量

低下が重要な因子と考えられた。

IV. 考 察

1) 閉黄と消化管出血

近年術前術後の管理技術の向上や画像診断の進歩、特に胆道系では診断の把握がより容易となり、これらの疾患に対しての手術機会が増加しつつあり、また経皮肝性胆道ドレナージ(PTCD)による減黄術の普及にもかかわらず閉黄患者の上部消化管出血は重篤な術後合併症としてしばしば経験される。そのためこの病態の解明は発生予防および治療にとって重要な課題である。

本邦では1969年玉熊⁹⁾が閉黄時の消化管出血10例の出血巣が胃十二指腸に発生した急性潰瘍からであるとした報告が最初であり、深井⁴⁾はアンケート調査により閉黄手術3,697例中86例(2.3%)に急性潰瘍合併を報告している。また沖永⁸⁾は17年間に入院した閉黄手術788例中48例(6%)に、深井⁹⁾は11年間の閉黄手術205例中27例(13%)に消化管出血を認めたとしている。一方国外では Kirtley⁷⁾が5年間に経験した stress ulcer 41例のうち肝胆道系術後に発生したものは10例あったとし、また Skillman¹⁰⁾はICU患者で8例の stress ulcerのうち6例に黄疸を認めたと報告している。著者らの成績では閉黄患者255例中27例(11%)に消化管出血を合併していた。

次に黄疸の程度と消化管出血発生頻度は、ビリルビン $2 \leq 10$ で両群103例中3例(3%)ビリルビン $10 \leq$ で両群152例中24例(16%)と消化管出血は明らかに高度黄疸例に高頻度に認めた。深井⁹⁾は黄疸指数100以下では121例中9例(7%)であるのに対し100以上では78例中18例(23%)と高頻度に消化管出血を認めたと報告している。しかし新井¹⁰⁾、水本¹¹⁾は術前黄疸指数と潰瘍性病変発生頻度は必ずしも平行しないと報告している。

高度黄疸症例に消化管出血を高頻度に認めたことについては高ビリルビン血症による肝臓、腎臓などの他臓器に障害が生じ二次的に消化管出血が起こったのか、または高ビリルビン血症が直接胃粘膜に作用したためかは明らかではない。

Rozdilsky¹²⁾は胆汁色素をイヌ、ラットなど動物に点滴静注し高ビリルビン血症にする実験で、毛細血管の透過性亢進や各臓器の多数の出血性病変などがみられ、これらは胆汁色素の直接有害作用のためであるとしている。この機序について Zetterstroem¹⁴⁾は血中や組織に増加した胆汁色素がミトコンドリアの酸

化的磷酸化反応を脱共軛 (uncoupling) し、細胞の基本的な呼吸作用を抑制するためとしている。このように黄疸病態下での呼吸作用の抑制は肝細胞、腎尿細管上皮細胞や消化管などの各臓器ミトコンドリアレベルでのエネルギー代謝障害が生じているためにこの状態で手術侵襲が加わると潰瘍は容易に発生するものと考えられる。

次に著者らの検討した発黄より何らかの減黄術または手術施行までの黄疸持続期間についてみると、消化管出血25例中22例は2週間以上の黄疸持続症例でその平均日数は悪性群43日、良性群25日であった。黄疸持続期間と消化管出血について深井⁹⁾は2カ月以上の29例中8例(27.6%)2カ月未満の149例中19例(12.8%)と長期黄疸持続症例に高頻度に術後消化管出血があったとしている。著者らの黄疸持続期間は出血例のみの分析であるために長期黄疸持続症例に高頻度に消化管出血が発生することについては明確な結論は得られないが、少なくとも今回の出血例のみの検討では黄疸持続期間と消化管出血は相関があるように思われた。

また術後消化管出血の発症時期の検討では過半数が術後1週間以内に手術侵襲を契機として早期より出血していたことが伺える。新井¹⁰⁾は閉黄術後に消化管出血を認めた24例のうち19例(80%)は術後2週間以内に発症したと述べている。著者らの実験において総胆管結紮+水浸拘束負荷後の潰瘍指数は無処置群、1週群に比較して2週群で有意に高値を示した。このように長期黄疸持続症例に手術侵襲が加わると早期より容易に潰瘍が発生すると考えられた。教室の白川¹⁵⁾は総胆管結紮(ラット、イヌ)による黄疸の解除時期の実験で、結紮3週目以降は肝ミトコンドリア、ミクロゾーム機能が著明に障害され、また肝再生能も低下傾向を示すために閉塞解除時期は総胆管結紮2週目以内が望ましいと報告している。このように著者らの臨床成績、閉黄時のストレス負荷実験や解除実験から、閉黄症例に対しては早期より適切な減黄処置を施すことが術後合併症を減らすことにとって必要と思われた。

消化器出血と各種 stressor について分析すると手術侵襲が21例と一番多く、これには術前減黄処置としてのPTCDも含まれている。消化管出血27例中PTCD施行症例は18例あり、このうち4例はPTCD後早期に消化管出血を発症しPTCDがstressorの一因と考えられた。これら4例はともに悪性群であり、胆管炎、腎障害などを併発し全身状態が極度に不良で

あった。4例中1例は肝門部癌の症例でPTCD後敗血症となり3日目に消化管出血を認めた。佐藤¹⁶⁾は閉黄時の術後急性潰瘍33例中5例はPTCD施行後消化管出血を発症したと報告している。PTCDは胆嚢、総胆管などを利用した内外胆汁瘻造設術よりも手術侵襲は比較的軽度と思われるが、しかし閉黄時、特に高齢者や他臓器障害を伴っている症例にとっては著者らの成績からかなりのストレス負荷になり、また感染を伴っている時は造影剤注入に際しcholangio-venous refluxからのエンドトキシンショック、敗血症発生に細心の注意が必要であると考ええる。その他のstressorとしては胆管炎10例、胆汁性腹膜炎2例、重症肺合併症3例、敗血症1例などの感染症が多く認められた。感染症と消化管出血について新井¹⁰⁾は閉黄患者の術後消化管出血37例中17例(46%)に感染症が先行したと報告している。Hartman¹⁷⁾はペニシリンで感染を予防した熱傷犬と対照群の潰瘍発生率はそれぞれ23%、77%と著明な差を認め、Curling's ulcerの病因として感染症を重視している。この機序についてRosoff¹⁸⁾は細菌性生産物が容易に血液中に吸収されて視床下部を刺激し胃運動亢進、胃壁血流量低下を来たすためと報告している。

著者らは閉黄時の手術侵襲を検討するために総胆管結紮ラットに水浸拘束ストレスを加えた。2週群では無処置群、1週群に比較して早期より著明な潰瘍発生を認めた。また胃壁血流量の変化を水浸拘束負荷1時間後の減少率で比較すると、無処置群29%減、1週群38%減、2週群では46%減と無処置群、1週群より著明に減少した。この胃壁血流量の急激な減少は閉黄時の急性潰瘍発生の重要な原因の1つになっていると考えられた。

閉黄時の胃分泌動態について検討すると、出血例の平均BAOは 2.3 ± 1.9 、MAOは 6.2 ± 3.9 であり非出血例の平均BAOは 2.5 ± 1.9 、MAOは 8.0 ± 4.0 と、ともに低酸であり両群での差は認めなかった。金山¹⁹⁾は閉黄患者と一般症例の間に明らかな差はなかったとし、一方新井¹⁰⁾は閉黄患者の吐血群の術後胃液総酸度は非吐血群に比較して高いと報告している。このように閉黄時の胃液酸度は以前より議論が多くまたその報告も数多くあるが一致した見解は未だ得られていない。

一方、防御因子の側より検討すると水本¹¹⁾は閉黄時の血中に増加した胆汁成分により粘膜被覆層が破壊されることで、過酸でなくても急性潰瘍が発生しやすくなると述べている。また金山¹⁹⁾は総胆管結紮犬の

antral pouchからの粘液分泌量を測定し、hexosamineは結紮前に比較して約20%減、sialic acidは約25%の減少を報告している。著者の1人内藤²⁰⁾は総胆管結紮ラットに水浸拘束を负荷した実験で胃粘膜ムコ物質を測定し無処置群、1週群では负荷後の変動をほとんど認めなかったが、2週群では有意に減少したと述べている。このように閉黄時には胃粘膜防御因子が低下し急性潰瘍発生準備状態であると言える。臨床例については今後さらに症例を重ねて検討する必要があるが、胃液分泌亢進が認められなくても、粘膜の状態や環境の如何においては少量の酸にても容易に潰瘍を形成することは当然考えられる。

2) 予防と治療

閉黄時には前述の如く胃粘膜防御因子が低下した軽度の出血にても容易に低血圧や急性循環不全になり易く²¹⁾、術前後を通して血圧の変動には特に注意が必要である。また閉黄時肝障害を伴う際は個々の凝固因子や線溶系の異常をしばしば認め、術後に凝固因子の活性低下を生じる場合が多い。閉黄患者ではプロトンポン合成に必要な脂溶性ビタミンが腸管から吸収されにくいため術前ビタミンK投与が必要であり、またビタミンA²²⁾の投与も有効とする報告がある。一般的に閉黄時の消化管出血の多くは全身状態が悪く再手術に耐えられない場合が少なくない。そのため発生予防が重要であり、閉黄患者では低蛋白血症、脱水、電解質平衡障害、肝機能障害、貧血などをしばしば伴っているため術前より十分な補正が必要である。

しかし予防的治療にもかかわらず消化管出血が確認された場合は胃管による減圧処置とともに、冷水による胃洗浄、止血剤、胃粘膜保護剤、制酸剤および副交感神経遮断剤などの保存的治療がまず試みられる。また早急に内視鏡検査を施行し、出血部位、露出血管の有無を確認し治療方針を決定することが大切である。

さらに最近ではhistamin H₂ receptor antagonistのcimetidineがその胃酸分泌抑制のみならずストレス潰瘍からの出血治療に良好な効果をあげている。Bubrickら²³⁾は72%に止血をみたすと述べ房本ら²⁴⁾も11例中8例(72.7%)に止血効果を認めたと報告している。教室の松永ら²⁵⁾は水浸拘束ラットにcimetidine 10 mg/dlを1時間ごとに腹腔内投与する実験で潰瘍指数の減少を報告している。このcimetidineの効果についてLevineら²⁶⁾は減酸以外にストレス下での粘膜血流低下防止作用があると報告し潰瘍発生の予防、治療に有効としている。著者らは過去3年間の閉黄患者75

例中7例の消化管出血にcimetidineを投与しそのうち5例(71%)は止血し好成績を得た。

教室では従来から長尾ら²⁷⁾の指摘するように大量出血の判定基準とし800ml~1,000mlの急速輸血を行っても循環状態の安定しない症例や内視鏡にて血管露出のある症例、また出血の既応のある高齢者には手術時期を逸しないように手術を施行してきた。

今回報告の消化管出血27例中手術施行例は良性群2例のみで手術にて救命し得た。術後ストレス潰瘍に対する教室の術式は再出血が起これば全身状態が悪化して再開腹が不可能になる場合が多いので、手術侵襲は多少大きくなって1回の手術で完全に止まるよう出血部位を含む広範囲胃切除術を行い、さらに残胃からの出血を予防するために幹迷切を付加する方針をとってきた。しかしcimetidineという新しい薬剤(武器)が出現した今日出血巣を含む胃切除術は勿論のことであるが、予防的迷切術を付加する必要性については問題があると思われる。著者の1人裏川ら²⁸⁾は急性潰瘍発生機序とその予防に対するcimetidine、迷切の効果についての実験で迷切群は胃粘膜ムコ物質、胃壁血流量が減少し胃粘膜防御因子の低下を指摘している。また水浸拘束ストレス负荷後の胃壁血流量低下は迷切群に比較してcimetidine投与群では改善する作用があると報告している。教室ではストレス潰瘍出血例に対する新しい治療方針として出血巣を含む広範囲胃切除術に侵襲を加える迷切をやめてcimetidineを併用し現在臨床例を重ねている。

V. おわりに

1970年より1982年12月までに教室で取扱った閉黄患者は225例あり、そのうち27例に上部消化管出血を認めた。その過半数は高度黄疸症例で手術侵襲を契機として術後早期に発症した。また閉黄時には胃粘膜防御因子の低下が考えられ急性潰瘍発生準備状態であると言える。このため閉黄患者の術前後の管理には消化管出血の発生予防に細心の注意が必要である。

本論文の要旨は第44回日本臨床外科医学会総会において報告した。

文 献

- 1) 長与健夫, 横山泰久: 急性胃潰瘍の病理, 胃と腸, 23: 169-176, 1978.
- 2) Keijiro Takagi, Yutaka Kasuya and Kazuo Watanabe: Studies on the drugs for peptic ulcer. A reliable method for producing stress ulcer in rats. Chem. Pharm. Bull., 12: 465-472,

- 1964.
- 3) 玉熊正悦, 荷見秋彦, 中山夏太郎他: 閉塞性黄疸と術後合併症, 臨外, 24: 81—89, 1969.
 - 4) 深井泰俊, 松吉陸雄, 笠松 稔他: 閉塞性黄疸と術後出血, 手術, 25: 1214—1221, 1971.
 - 5) 沖永功太: 閉塞性黄疸に併発する急性潰瘍の実験的研究, 日外会誌, 77: 1325—1341, 1971.
 - 6) 深井泰俊, 豊田哲郎, 内本 泉他: 閉塞性黄疸と上部消化管出血の実態と対策, 手術, 33: 677—689, 1979.
 - 7) Kirtley, J.A., Scott, H.W., Sawyers, J.L., et al.: The surgical management of stress ulcers. *Ann. Surg.*, 169: 801—809, 1969.
 - 8) Skillman, J.J., Bushnell, L.S., Goldman, H., et al.: Respiratory failure, hypotension, sepsis, and jaundice. *Amer. J. Surg.*, 117: 523—530, 1969.
 - 9) 深井泰俊, 内本 泉: 閉塞性黄疸と急性潰瘍, ストレス潰瘍, 145—168, 1978, 新興医学出版社.
 - 10) 新井正美: 閉塞性黄疸における上部消化管潰瘍, 臨外, 26: 713—721, 1971.
 - 11) 水本龍二, 倉塚 均, 吉良勝正他: 黄疸における消化管出血, 最新医学, 28: 546—551, 1973.
 - 12) Rozdilsky, B. and Olszewski, J.: Experimental study of the toxicity of bilirubin in newborn animals. *J. Neuropathol. Exptl. Neurol.*, 20: 193—205, 1961.
 - 13) Rozdilsky, B.: Toxicity of bilirubin in adult animals. *Arch. Pathol.*, 72: 8—17, 1961.
 - 14) Zetterstroem, R. and Ernster, L.: Bilirubin, an uncoupler of oxidative phosphorylation in isolated mitochondria. *Nature*, 178: 1335—1337, 1956.
 - 15) 白川 勝: 総胆管結紮(ラット, イヌ)による実験的閉塞性黄疸の解除の時期に関する生化学的検討, 日消外会誌, 11: 359—368, 1978.
 - 16) 佐藤寿雄, 佐々木巖, 亀山仁一他: 閉塞性黄疸と術後急性潰瘍, 消化器外科, 5: 1993—1998, 1982.
 - 17) Hartman, F.W.: Curling's ulcer in experimental burns. *Ann. Surg.*, 121: 54—64, 1945.
 - 18) Rosoff, C.B. and Goldman, H.: Effect of the intestinal bacterial flora on acute gastric stress ulceration. *Gastroenterology*, 55: 212—222, 1968.
 - 19) 金山知新: 閉塞性黄疸患者に出現する急性胃十二指腸潰瘍の臨床ならびに実験的研究, 日外会誌, 74: 133—147, 1973.
 - 20) 内藤伸三, 裏川公章, 松永雄一他: 閉塞性黄疸時の胃潰瘍発生機序について, 日外会誌総会号, 82: 272, 1982.
 - 21) Williams, R.D., Elliott, D.W., Zollinger, R.M., et al.: The effect of hypotension in obstructive jaundice. *Arch. Surg.*, 81: 334—340, 1960.
 - 22) Chernov, M.S., Hale, H.W. and Wood M.: Prevention of stress ulcers. *Amer. J. Surg.*, 122: 674—677, 1971.
 - 23) Bubrick, M.P., Wethreille, R.E., Onstad, G.R., et al.: Control of acute gastroduodenal hemorrhage with cimetidine. *Surgery*, 84: 510—518, 1978.
 - 24) 房本英之, 中川彰史, 斎藤光則他: 急性上部消化管病変大量出血の治療, 日消誌, 77: 553—561, 1980.
 - 25) 松永雄一, 裏川公章, 内藤伸三他: 急性潰瘍発生における迷切と cimetidine の影響, 実験潰瘍, 7: 114—116, 1980.
 - 26) Levine, B.A., Schwesingwe, W.H., Sirinek, K.R., et al.: Cimetidine prevents reduction in gastric mucosal blood flow during shock. *Surgery*, 84: 113—119, 1978.
 - 27) 長尾房大, 池内準次, 曾爾一顯他: 急性上部消化管出血の応急対策, 臨外, 32: 945—951, 1977.
 - 28) 裏川公章, 堀 公行, 松永雄一他: 急性潰瘍の発生機序とその予防に関する cimetidine と迷切の効果についての実験的研究, 日消誌, 78: 1370—1379, 1981.